



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Oftalmologia

### **Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica – da Estrutura à Função**

João Paulo Duarte dos Santos Oliveira Rodrigues

---

**Junho'2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Oftalmologia

### **Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica – da Estrutura à Função**

João Paulo Duarte dos Santos Oliveira Rodrigues

**Orientado por:**

Dr. André Diogo Barata

---

**Junho'2017**

## Resumo

O estudo por Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica (OCTA) é uma técnica imagiológica recente, não invasiva e com base nos princípios da Tomografia de Coerência Ótica que, genericamente, apresenta boa especificidade e sensibilidade para o estudo da patologia vascular oftalmológica. As suas funcionalidades viabilizam a obtenção de angiogramas *En-Face* tridimensionais sem necessidade de venopunção e contraste exógeno. Permite a análise camada a camada com grande detalhe das redes e plexos vasculares superficiais e profundos, principalmente da Retina e Coroide, com velocidade de aquisição das imagens em poucos segundos. A sua aplicação torna possível compreender melhor o espectro de patologias oculares estudadas com comprometimento microvascular, como a Degeneração Macular da Idade, Retinopatia Diabética, Glaucoma e Oclusões Venosas e Arteriais. O estudo da aplicabilidade clínica desta técnica tem ainda mostrado utilidade na abordagem de doenças que afetam predominantemente o Segmento Anterior do Olho.

O OCTA fornece informação estrutural e funcional, capaz de elucidar acerca de alterações até então desconhecidas. Apresenta-se, assim, como uma ferramenta com potencial para assumir o papel do *gold-standard* atual para o estudo da patologia vascular oftalmológica: a Angiografia Fluoresceínica ou com Verde de Indocianina.

Apesar do seu carácter inovador e das vantagens que oferece, as janelas de visualização de dimensões reduzidas e os artefactos inerentes à técnica constituem limitações do OCTA, determinando a necessidade de investigação contínua no sentido da sua atualização e aperfeiçoamento.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

**PALAVRAS-CHAVE:** Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica; Degeneração Macular da Idade; Retinopatia Diabética; Glaucoma; Oclusões Vasculares.

## Abstract

The Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) is a new non-invasive imagological technique based on Optical Coherence Tomography principles, presenting good specificity and sensibility for eye's vascular diseases. Its capabilities provide tridimensional *En-face* angiograms without venopuncture and exogenous contrast. It offers greatly detailed superficial and deep vascular plexus cross sectional analysis, mainly from Retina and Choroid, in which images are obtained with high acquisition speed in just a few seconds. OCTA allows a better understanding of the known spectrum of ocular diseases with microvascular commitment, such as Age Related Macular Diseases, Diabetic Retinopathy, Glaucoma and Venous and Arterial Occlusions. Its clinical use also shows good value on Anterior Segment pathologies management.

OCTA affords structural and functional information which clarifies some previous unknown data. Therefore, its use may reveal the appearance of a potential replacement tool for Fluorescein Angiography or Indocyanine Green Angiography, known nowadays as the gold-standard for the vascular ophthalmological disease.

Though it presents some innovations and advantages, small field of view and image artifacts remain as technical limitations, therefore, nonstop studying is needed for its updating and improvement.

The opinion expressed in this article is from the author, not FML.

**Key-Words:** Optical Coherence Tomography Angiography; Age Related Macular Degeneration; Diabetic Retinopathy; Glaucoma; Vascular Occlusions.

## Índice

<b>Métodos de Revisão</b> .....	6
<b>Siglário</b> .....	7
<b>Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica – OCTA</b> .....	8
<b>Os Métodos Invasivos para estudo da vascularização do olho</b> .....	11
<b>Doenças Maculares</b> .....	13
<b>OCTA e a Degeneração Macular da Idade</b> .....	13
<b>OCTA e Corioretinopatia Central Serosa</b> .....	17
<b>OCTA e as Telangiectasia Maculares Tipo 1 e 2</b> .....	19
<b>Doenças Vasculares</b> .....	21
<b>OCTA e a Diabetes</b> .....	21
<b>OCTA e Oclusões Vasculares</b> .....	24
<b>OCTA e a Drepanocitose</b> .....	27
<b>Outras Doenças Vasculares</b> .....	29
<b>OCTA e o Glaucoma</b> .....	31
<b>OCTA e o Segmento Anterior do Olho</b> .....	33
<b>Limitações do OCTA</b> .....	35
<b>Indicações Futuras</b> .....	37
<b>Agradecimentos</b> .....	39
<b>Referências</b> .....	40

## **Métodos de Revisão**

A redação deste artigo de revisão teve por base informação recolhida em pesquisa bibliográfica em revistas indexadas. Para tal, utilizaram-se bases de dados eletrónicas: *Pubmed* e *Ophthalmology*. Foram utilizadas várias associações de palavras, como: Optical Coherence Tomography Angiography, OCTA, Split Spectrum Amplitude Decorrelation Algorithm, Fluorescein Angiography. Os artigos encontrados foram selecionados de acordo com a relevância para o tema aqui abordado, datados entre 1961 e 2017. As referências bibliográficas advindas da pesquisa possibilitaram acesso a informação adicional com importância à concretização desta revisão.

A referenciação bibliográfica foi elaborada com recurso ao programa eletrónico *Mendeley*, adotando o modelo *Nature*.

## **Siglário**

**Angiografia Fluoresceínica - AF**

**Angiografia com Verde de Indocianina - AVI**

**Cabeça do Nervo Ótico - CNO**

**Corioretinopatia Central Serosa - CRCS**

**Degeneração Macular da Idade - DMI**

**Disco Ótico - DO**

**Epitélio Pigmentado da Retina - EPR**

**Infra – Vermelho - IV**

**Microaneurisma - MA**

**Neovascularização - NV**

**Neovascularização Coroideia - NVC**

**Oclusão de Ramo Arterial da Retina - OAR**

**Oclusão da Veia Central da Retina - OVCR**

**Oclusão de Ramo Venoso da Retina - ORVR**

**Telangiectasia Macular Tipo 1 – MacTel1**

**Telangiectasia Macular Tipo 2 – MacTel2**

**Tomografia de Coerência Ótica - OCT**

**Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica - OCTA**

**Pressão Intraocular - PIO**

**Retinopatia Diabética - RD**

**Retinopatia Diabética Não Proliferativa - RDNP**

**Retinopatia Diabética Proliferativa - RDP**

***Split Spectrum Amplitude Decorrelation Algorithm* - SSADA**

***Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF**

**ZAF - Zona Avascular da Fóvea**

## Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica – OCTA

Face ao seu caráter funcional nas várias atividades rotineiras, a Visão constitui um sentido primordial para a interação com o meio que nos rodeia. A integridade das várias estruturas intraoculares é uma condição importante à função visual, pelo que diferentes métodos de imagem foram desenvolvidos no sentido de responder às necessidades de observação, análise e registo das diversas estruturas intraoculares. No caso do segmento posterior, em particular da Retina e Coroide, os métodos mais comuns disponíveis na prática clínica são: a fotografia do fundo ocular, angiografias fluoresceínicas (AF) ou com verde de indocianina (AVI) e, mais recentemente, a Tomografia de Coerência Ótica (OCT). Diversas patologias afetam a vascularização do olho, desde o seu polo posterior até ao segmento anterior. Até recentemente, para avaliação da vascularização ocular, apenas se dispunham de métodos invasivos, caros e consumidores de tempo.

O estudo por Angiografia por Tomografia de Coerência Ótica (OCTA) é uma tecnologia recente, não-invasiva, com tempo de aquisição rápido e capaz de gerar imagens de alta resolução da vascularização ocular<sup>1</sup>. Junta a informação de scans tridimensionais da circulação da Retina (superficial e profunda) e da coriocalilar para detetar o fluxo endoluminal<sup>2</sup>. É gerado a partir da tecnologia da OCT e, ao contrário dos métodos clássicos, é capaz de gerar informação angiográfica da Retina e Coroide com um tempo de aquisição curto e sem necessidade de uso de contraste intra-venoso<sup>3</sup>, permitindo, assim, a avaliação dos diferentes plexos vasculares da Retina, plano a plano. Para o efeito, o aparelho emite uma luz LASER no espectro da radiação Infra-Vermelha (IV) que, ao atingir a Retina, é refletida e detetada pelo instrumento. Possibilita a obtenção de um tomograma, isto é, uma representação fiel da posição relativa das fronteiras das diversas estruturas anatómicas ao longo do trajeto de um feixe de luz que atravessa, tão perpendicularmente quanto possível, essas estruturas. Posteriormente, o sinal analógico é convertido a digital e processado pelo *software*. Ao analisar a Retina, cada imagem obtida por camada é denominada *A-scan*. Os *A-scans* são compilados de forma a obter-se um *B-scan* - um conjunto de *A-scans* contíguos e com significado tridimensional, por exemplo, definindo um plano. Um conjunto de *B-scans* é dissecado de forma sequenciada, o que constitui uma aquisição volumétrica (tridimensional).<sup>4</sup> São necessários tipos diferentes de lentes, que compõem o *scanner* da Retina, para detetar o sinal: lente colimadora, lente objetiva e lente ocular.<sup>5</sup> Uma vez que o sinal tem



velocidade demasiado elevada para que seja detetado totalmente, a utilização de interferometria previne a sua perda em grande escala<sup>6</sup>, possibilitando a aquisição de imagens com boa resolução.

Assumindo que as únicas estruturas em movimento no fundo ocular são as células sanguíneas e que todas as restantes estruturas e tecidos permanecem estacionários no tempo, o OCTA ao gerar imagens a partir da deteção do movimento dos eritrócitos em circulação permite o estudo do fluxo vascular.<sup>6,7</sup> O seu funcionamento baseia-se na análise da decorrelação das amplitudes dos sinais emitidos e refletidos no aparelho que, com a aplicação do *Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Algorithm* (SSADA), permitem o aumento da razão *signal-to-noise*, potenciando uma melhor resolução de imagem com o menor número de artefactos inerentes às imagens obtidas.<sup>5</sup> Esta metodologia permite analisar a estrutura ocular de forma segmentada e em alta resolução, sendo possível proceder à análise detalhada por planos individualizados, bem como das redes vasculares que a compõe.<sup>8</sup> Adquire-se, portanto, algo que anteriormente não era possível: alta resolução em profundidade.<sup>9</sup>

Existem duas modalidades de aparelhos capazes de criar angiogramas *En-face*: o *Spectral Domain* e o *Swept Source*. O primeiro opera com um comprimento de onda que ronda os 840 nm; o segundo utiliza comprimento de onda de cerca de 1050 nm. Maiores comprimentos de onda permitem obter angiogramas com melhor resolução, menor sensibilidade à profundidade e melhor visualização de tecidos além do Epitélio Pigmentado da Retina (EPR), onde o sinal é frequentemente atenuado.<sup>10</sup> Atualmente, as janelas de visualização estão padronizadas com dimensões entre os 2 mm x 2 mm e os 12 mm x 12 mm. Comprimentos de onda maiores permitem ainda a definição de janelas de visualização com maiores dimensões. Importa referir que, enquanto maiores velocidades de processamento de imagem não forem obtidas, à medida que se aumenta a dimensão da janela de visualização, a resolução de imagem é consideravelmente reduzida.<sup>11</sup>

Graças à capacidade de análise camada a camada que o OCTA apresenta, a análise dos vários segmentos das redes vasculares que compõem o olho é exequível. Assim, tornou-se possível delinear detalhadamente o plexo vascular profundo da Retina – algo praticamente impossível com as ferramentas anteriormente disponíveis para avaliação da vascularização do olho.<sup>12</sup> Outra novidade prende-se com o facto de permitir o estudo pormenorizado dos capilares da Coroide e da Zona Avascular da Fóvea (ZAF), bem como a sua quantificação. Verifica-se que existe uma maior

densidade vascular em indivíduos jovens do sexo masculino e que esta diminui com a idade. Atesta-se também que, determinadas patologias podem ser fatores determinantes na rápida redução desta densidade vascular e no aumento da ZAF.<sup>12</sup>

Portanto, o OCTA traz inúmeras ferramentas (ainda em aperfeiçoamento) para observação e avaliação de inúmeras estruturas do olho. O presente artigo apresenta como objetivo uma revisão concisa das aplicações e potencialidades que esta nova ferramenta imagiológica pode apresentar no estudo de diversas patologias comuns em Oftalmologia.

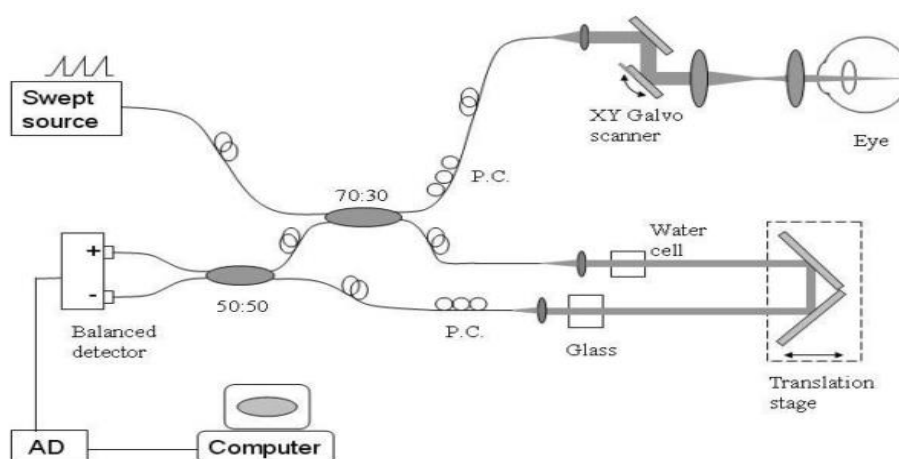


Figura 1- Esquema ilustrativo do funcionamento do *Swept Source*. Retirado de: Jia, Y. et al. *Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography*. *Opt. Express* 20, 4710–25 (2012)

## Os Métodos Invasivos para estudo da vascularização do olho

A AF e AVI são os métodos, até à data, mais utilizados para o estudo da vascularização do olho, sendo considerados *gold-standard*.<sup>8</sup> Apesar do seu estatuto na imagiologia vascular do olho, não são considerados bons testes de rastreio para a população assintomática, dado o seu carácter invasivo, que implica a injeção de contraste exógeno - fluoresceína ou verde de indocianina.<sup>13-15</sup> Ao contrário do OCTA, que apresenta uma janela de visualização extremamente reduzida, ambos os métodos são capazes de apresentar uma avaliação dinâmica e bidimensional com um amplo campo de visualização.<sup>16</sup> A avaliação dinâmica permite a visualização do movimento do contraste ao longo das fases arterial, arteriovenosa e venosa, observando-se o preenchimento vascular e padrões característicos de patologia como o *leakage*, *pooling* e *staining*. No entanto, alguns vasos mais pequenos podem ser ofuscados pela hiperfluorescência decorrente, essencialmente na fase tardia.<sup>10</sup> Cerca de 20% da fluoresceína não se encontra ligada à albumina. Esta fração livre extravasa pelas fenestrações dos capilares da Coroide e exibe hiperfluorescência difusa, limitando a correta visualização da arquitetura vascular e tornando difícil a diferenciação da normalidade face a lesões como a Neovascularização da Coroide (NVC).<sup>17</sup>

Na AVI, o verde de indocianina é um contraste excitável por radiações próximas do espectro do IV, com penetração mais eficiente através do EPR, que tem uma capacidade particular de absorção e emissão de radiação.<sup>18</sup> Além disso, em circulação, 98% do contraste encontra-se ligado à albumina pelo que, por norma, não sofre extravasamento, viabilizando um maior detalhe imagiológico da circulação coroideia e do tipo 1 de NVC.<sup>19</sup>

Além de serem invasivos, são exames relativamente dispendiosos e com necessidade de tempo considerável para a sua realização, o que se apresenta como obstáculo à sua aplicabilidade rotineira na avaliação de *follow-up*.<sup>1</sup>

Ambos os contrastes são substâncias imunogénicas e quando entram em contacto com um organismo sensibilizado facilmente desencadeiam uma resposta sistémica.<sup>20</sup> Não obstante, são considerados procedimentos relativamente seguros, sendo as reações adversas ao contraste incomuns, apresentando uma incidência variável entre os 0,6% e os 16,1%.<sup>21</sup> As reações adversas são frequentemente leves e incluem: náuseas, vômitos, prurido, estertores e reações vaso-vagais. Nas reações adversas moderadas, com menor incidência, encontram-se casos relatados de: urticária, erupções

cutâneas, síncope, tromboflebitas, episódios de pirexia, necrose tecidual local e paralisia muscular. As reações graves comportam diversas entidades com uma incidência diminuta: broncospasmo, edema da laringe, choque circulatório e convulsões tônico-clônicas. Importa referir relativamente à anafilaxia, que pode ser composta por várias destas entidades, não apresentou, até à data, incidência superior a 0,5%.<sup>20-22</sup>



Figura 2 - A: AF de indivíduo sem patologia; B e C: angiogramas por OCTA dos plexos superficial e profundo, respetivamente, de indivíduo saudável. Retirado de *Mastropasqua, R. et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vascular Diseases and Choroidal Neovascularization. J. Ophthalmol. 2015, (2015).*

## Doenças Maculares

### OCTA e a Degeneração Macular da Idade

A Degeneração Macular da Idade (DMI) é a principal causa de perda de visão na população acima dos 65 anos nos países desenvolvidos, sendo a DMI exsudativa (forma mais grave) a que aporta maior risco associado de cegueira.<sup>23,24</sup> O maior fator de risco para a instalação de exsudação é a presença de NVC, pelo que a sua deteção precoce poderá ter implicações terapêuticas e prognósticas.<sup>23</sup>

Na AF, a deteção de NVC é feita pela observação de *leakage*, dado que as células endoteliais da estrutura neovascular, ao contrário do endotélio da túnica íntima dos vasos mais maduros, ainda não apresentam função de barreira bem desenvolvida. Consequentemente, surge extravasamento de fluídos, lípidos, proteínas e elementos figurados do sangue, com acumulação subsequente no espaço sub-retiniano ou sub-EPR, determinando hiperfluorescência no exame angiográfico.<sup>23</sup>

A DMI com NVC pode ser classificada consoante a localização do complexo vascular em formação. Subdivide-se em:

- Tipo 1: os neovasos têm origem na coroide e a estrutura permanece concentrada abaixo do EPR; presumivelmente, a perda de capilares da coroide promove a libertação de citocinas pró-angiogénicas pelo próprio EPR, estimulando a neovascularização;
- Tipo 2: a estrutura neovascular apresenta também origem na coroide, no entanto, fica concentrada acima do EPR e abaixo do espaço sub-retiniano;

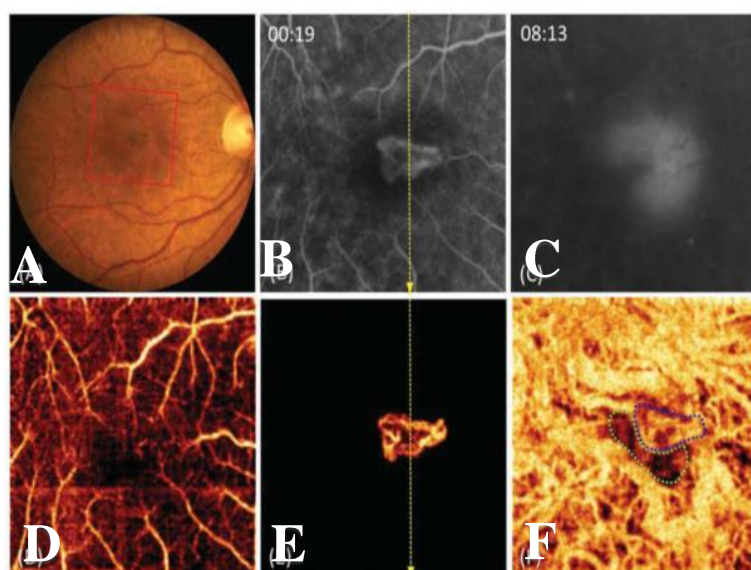


Figura 3 - Lesão tipo 1 na DMI. A: fotografia do fundo ocular com hemorragia sub – retiniana. O quadrado vermelho é a zona estudada nas imagens da fila de baixo; B: AF fase precoce; C: AF fase tardia; D: Angiograma por OCTA da Retina interna; E: angiograma por OCTA da Retina externa com delineamento da NVC; F: angiograma *En Face* por OCTA onde se observa fluxo diminuído abaixo da NVC (tracejado roxo) e adjacente à NVC. Adaptado de Jia, Y. *et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology* **121**, 1435–1444 (2015)



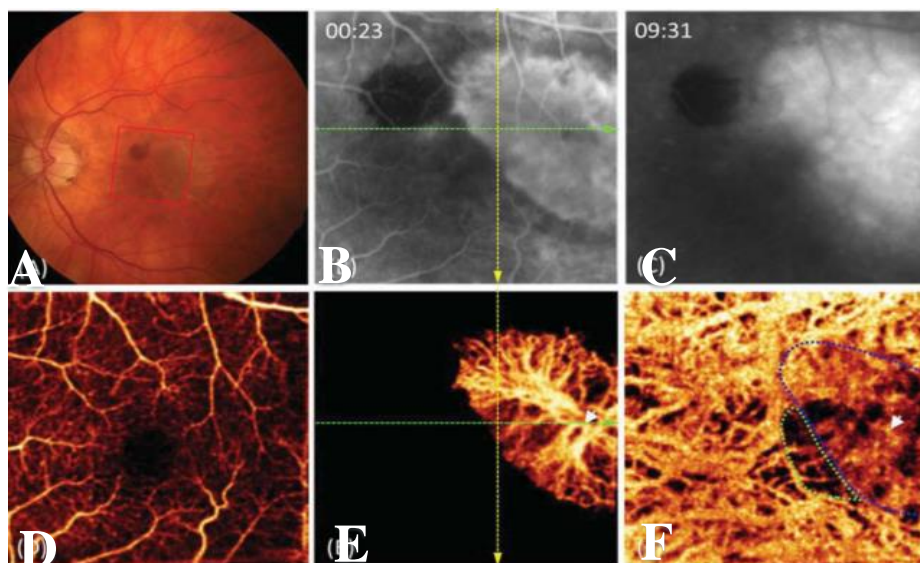


Figura 4: Lesão tipo 2 na DMI. A: fotografia do fundo ocular com hemorragia sub - retiniana O quadrado vermelho é a zona estudada nas imagens da fila de baixo; B: AF fase precoce; C: AF fase tardia; D: angiograma por OCTA da Retina interna; E: angiograma por OCTA da Retina externa com delineamento da NVC; F: angiograma *En Face* por OCTA onde se observa fluxo diminuído abaixo da NVC (tracejado roxo) e adjacente à NVC. Adaptado de Jia, Y. *et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology* **121**, 1435–1444 (2015)

A etiopatogénese destas lesões vasculares está provavelmente associada a lesões com formação de áreas de hipoperfusão, servindo de estímulo para o mecanismo compensatório de secreção de fatores pró-angiogénicos, como o *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).<sup>25</sup> Assim, a deteção precoce da neoestrutura vascular sintomática permite o rápido estabelecimento de terapêutica anti-VEGF, como o Bevacizumab ou Ranibizumab<sup>26</sup>.

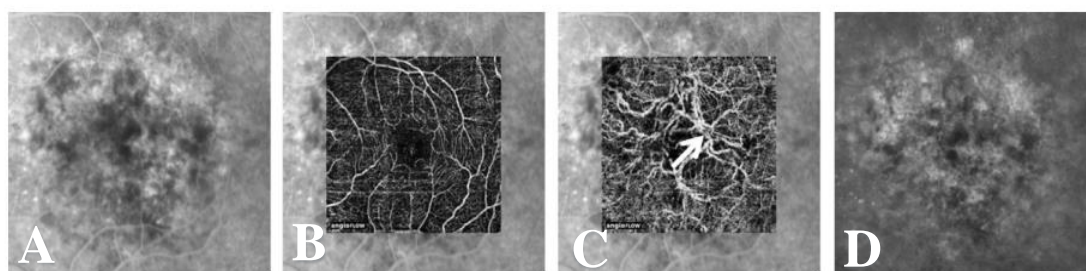


Figura 5 – Lesão do tipo 1 em indivíduo com DMI e após terapêutica anti-angiogénica. A: AF fase precoce; B: angiograma por OCTA do plexo superficial; C: angiograma por OCTA da lesão neovascular onde a seta indica um *feeder vessel*; D: AF fase tardia. Adaptado de Kuehlewein, L. *et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. Am. J. Ophthalmol.* **160**, 739–748e2 (2015)

O OCTA fornece detalhes anatómicos, proporciona a quantificação da área de membrana neovascular e analisa o fluxo sanguíneo que está localizado acima da membrana de Bruch, com a capacidade de deteção de NVC independentemente da

presença de extravasamento<sup>23</sup>. Vários estudos mostraram que o OCTA pode identificar com precisão os tipos 1 e 2 de NVC. Graças à boa resolução em profundidade, o OCTA permite a deteção de *feeder vessels* e *draining venules*, bem como o exato mapeamento dos capilares da coroide.<sup>27,28</sup>

Vários autores consideram que alguns casos de neovascularização podem estar subestimados pela angiografia clássica com presença de uma neovascularização quiescente, deste modo, alguns sugerem uma nova classificação: DMI Intermédia Não Neovascular e DMI Intermédia Neovascular.<sup>19</sup>

O OCTA também se revela uma boa ferramenta para *follow-up* do curso terapêutico instituído, permitindo a comparação da eficácia entre os vários métodos com resultados favoráveis à terapêutica intra-vítrea anti-angiogénica quando comparada à terapia fotodinâmica ou fotocoagulação, visto permitir um restauro significativo na visão do doente.<sup>29</sup> Estes achados são possíveis graças ao grande detalhe com que as lesões do tipo 1 são apresentadas no OCTA, o que não se verifica com os outros métodos face à sua localização profunda. Qualitativamente, em ambos os tipos foi verificada redução da visibilidade dos vasos mais pequenos - maioritariamente aqueles na periferia da lesão - das anastomoses e dos *loops* vasculares. No entanto, vasos de maior calibre, como as *draining venules* e os *feeder vessels* (melhor delineados com o OCTA) permanecem inteiramente observáveis durante o tratamento, fazendo presumir a sua responsabilidade na resistência à terapêutica.<sup>30</sup> Os vasos previamente referidos podem também ser os responsáveis pela recidiva da lesão, graças à permanente secreção de fatores angiogénicos. Com a utilização do OCTA, associada à inexistência de quaisquer riscos nos vários contactos com o doente, conseguir-se-á determinar o *timing* mais correto para instituição terapêutica por forma a evitar a recidiva e monitorizar a resposta de forma rigorosa e apropriada.<sup>7</sup>

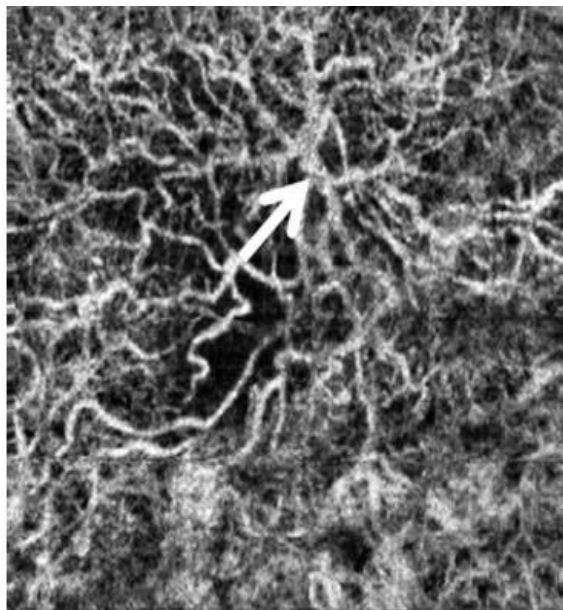


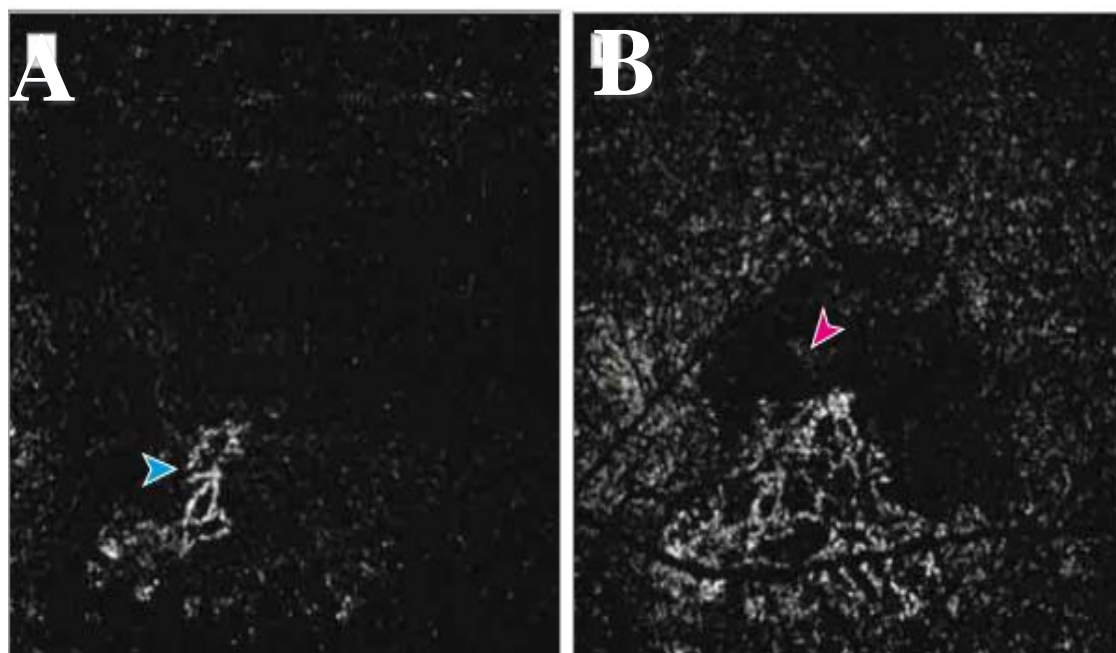
Figura 6 – Após terapêutica anti-angiogénica. A seta indica um *feeder vessel* no centro do complexo neovascular, associado à DMI. Adaptado de Kuehlewein, L. et al. *Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration*. *Am. J. Ophthalmol.* **160**, 739–748e2 (2015)



## OCTA e Corioretinopatia Central Serosa

A Corioretinopatia Central Serosa (CRCS) é uma patologia comum caracterizada por perda de acuidade visual central indolor e metamorfopsias. Verifica-se maior incidência entre a quarta e sexta década de vida e em indivíduos do sexo masculino, caracteristicamente com sintomatologia ansiosa e/ou sob corticoterapia sistêmica.<sup>31,32</sup>

Por norma, na fundoscopia, o fundo da Retina surge sem alterações. No entanto, quando se procede a avaliação imagiológica, apura-se a existência de descolamento seroso da Retina Neurosensorial e/ou do EPR.<sup>33,34</sup> Geralmente, a história natural da doença não apresenta complicações. Em condições normais resolve espontaneamente, tendo um bom prognóstico. Todavia, existem inúmeros relatos de casos com evolução clínica negativa face a recidiva ou ao desenvolvimento secundário de NVC, predominantemente do tipo 1.<sup>33,34</sup>



*Figura 8 – A: verifica-se a presença de uma NVC assinalada pela seta azul em olho com CRCS. B: a seta rosa destaca o feeder vessel da NVC. Retirado de Bonini Filho, M. A. et al. Association of Choroidal Neovascularization and Central Serous Chorioretinopathy With Optical Coherence Tomography Angiography. JAMA Ophthalmol. 133, 899–906 (2015)*

Como qualquer patologia vascular no olho, os métodos invasivos são considerados como *gold-standard* para a sua abordagem diagnóstica. O OCTA veio apresentar-se como uma alternativa útil, dado apresentar uma elevada sensibilidade e especificidade para a deteção de NVC.<sup>28</sup>

A investigação com OCTA permitiu detetar na CRCS diversos padrões anómalos nos coriocalilares, não detetados com AVI. Além disso, nos olhos contralaterais aos afetados (sem evidências imagiológicas de descolamento seroso) foi também verificada a presença destas anomalias em cerca de 61% dos casos, o que poderá colocar o OCTA como uma potencial ferramenta de rastreio para a CSCR.<sup>31</sup>

## OCTA e as Telangiectasia Maculares Tipo 1 e 2

A Telangiectasia Macular tipo 1 (MacTel1) é uma doença vascular congênita rara com maior incidência no sexo masculino, caracterizada principalmente por dilatações focais e exsudativas dos capilares perifoveais da Retina. Estes achados são comumente encontrados unilateralmente com possível extensão para além da mácula.<sup>35</sup>

À análise com o OCTA, apurou-se que na MacTel1 são visualizadas dilatações focais da rede microvascular e diminuição simultânea da densidade dos plexos profundo e superficial - as telangiectasias pertencem exclusivamente ao plexo profundo e localizam-se nas áreas com menor densidade vascular (superficial e profunda).<sup>36</sup> Estes dados sugerem que o desenvolvimento das lesões está associado à secreção de fatores pró-angiogênicos pelas células da Retina em hipóxia.

Importa ainda referir que, previamente ao aparecimento do OCTA, os estudos por AF sugeriam a presença de telangiectasias em ambos os plexos. Porém, ao utilizar o OCTA denota-se a presença de *loops* vasculares no plexo superficial (também observados com a AF) que, por serem imaturos, podem sofrer extravasamento e induzir em erro o observador. Para além disto, a análise de olhos sem patologia associada ou dos olhos contralaterais, mostra a inexistência de quaisquer achados similares ao descrito, comprovando assim, a unilateralidade própria da patologia.<sup>36</sup>

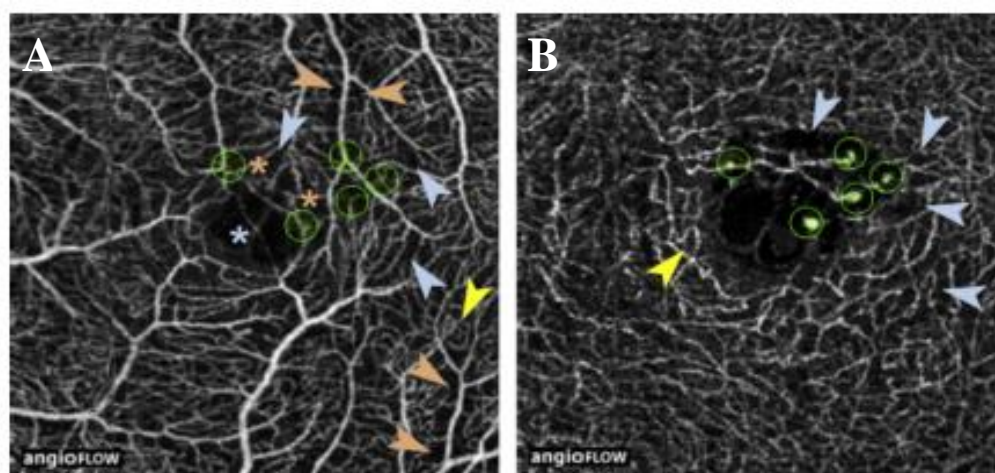


Figura 9 – A: OCTA do plexo superficial onde se verifica diminuição ligeira da densidade com algumas áreas com ausência de perfusão (setas azuis), próximas à localização das dilatações focais no plexo profundo (círculos verdes). *Loops* são assinalados pelas setas amarelas, Capilares moderadamente dilatados (setas laranjas). O asterisco azul assinala um capilar anormal a atravessar a ZAF; B: os círculos verdes correspondem a dilatações microvasculares focais. Depleção capilar com maior gravidade assinalada por setas azuis. Adaptado de Matet, A., Daruich, A., Dirani, A., Ambresin, A. & Behar-Cohen, F. *Macular Telangiectasia Type 1: Capillary Density and Microvascular Abnormalities Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography*. Am. J. Ophthalmol. **167**, 18–30 (2016)

A Telangiectasia Macular tipo 2 (MacTel2), também ela uma entidade patológica rara que afeta predominantemente a área macular, está associada a inúmeros achados: diminuição da transparência circundante à fóvea; depósitos cristalinos na Retina interna; migração de EPR hiperplásico; anomalias justafoveolares progressivas; veias em ângulo reto; angiogénese na Retina externa e espaço sub-retiniano; adelgaçamento da mácula; cavitação na Retina interna e externa; embranquecimento da Retina; formações quísticas; extravasamento capilar perifoveal.<sup>33,37</sup>

A base fisiopatológica reside na diminuição do número de células de Müller ou em alterações das suas funções previamente ao estabelecimento de morte celular. Para além do seu papel central na integridade das células fotorrecetoras (razão pela qual a sua lesão compromete a visão), estas células são responsáveis por um conjunto enorme de funções vitais para a homeostasia metabólica da Retina.<sup>37</sup>

À análise por OCTA, além da comprovação dos dados supracitados, é possível destacar a existência de perda capilar em ambos os plexos ao redor da mácula. Destaca-se ainda a invasão vascular em direção aos planos mais profundos e proliferação neovascular sub-retiniana, provavelmente em resposta à perda exuberante dos capilares perifoveais do plexo capilar profundo.<sup>37,38</sup>

Certifica-se, portanto, que a análise por OCTA possibilita a aquisição de nova informação que corrobora a fisiopatologia da doença

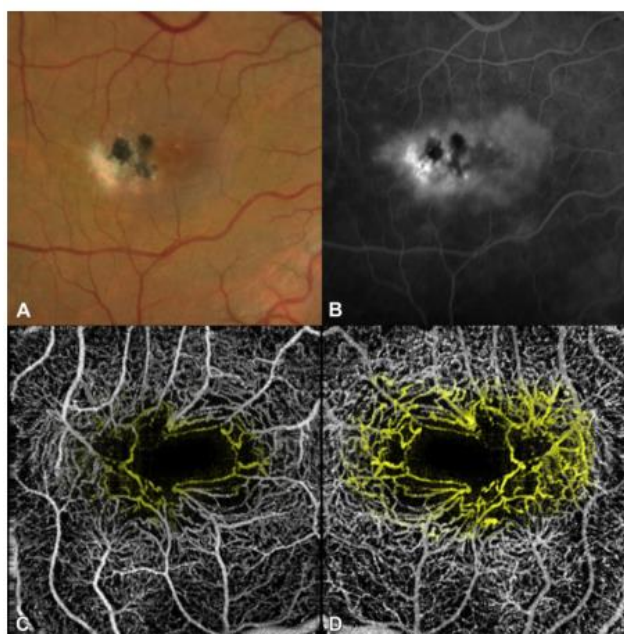


Figura 10 – A: MacTel2 com opacificação perifoveal e hipertrofia pigmentar; B: AF que mostra *staining* ao redor da fóvea; C: OCTA mostra a rarefação capilar circundante à mácula; D: os vasos anormais estão realçados a amarelo, onde é mostrada invasão posterior dos vasos perifoveais. Retirado de Spaide, R. F. et al. *Volume-Rendering Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Telangiectasia Type 2*. *Ophthalmology* **122**, 2261–2269 (2015)

## Doenças Vasculares

### OCTA e a Diabetes

A Diabetes Mellitus é uma microangiopatia considerada como uma das pandemias da atualidade, tendo ocorrido um aumento exponencial da sua prevalência nos últimos anos. Em 2014, cerca de 422 milhões de pessoas apresentavam este diagnóstico<sup>39</sup>, estimando-se ainda que a população não-diagnosticada seja significativa.

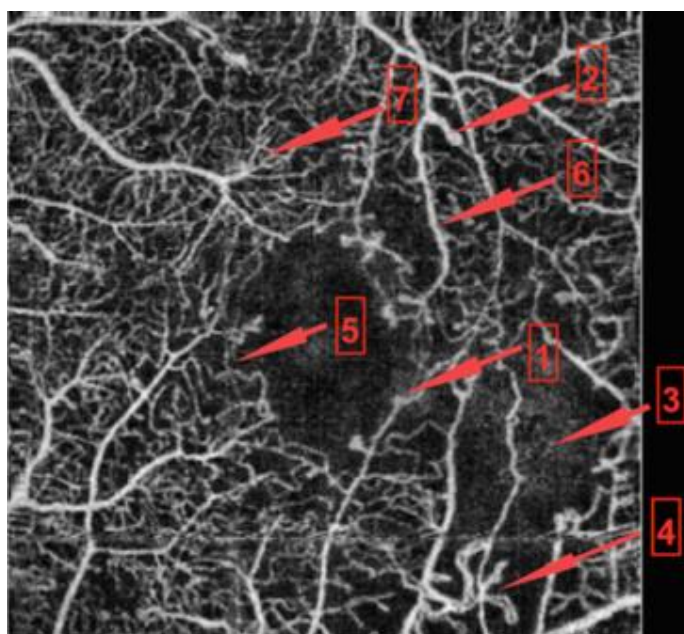


Figura 11 – Características da RD à análise por OCTA: 1 – Microaneurismas; 2- Loops vasculares; 3 – Ausência de Perfusão; 4 – Neovascularização; 5 – Aumento da ZAF; 6 – Beading Venoso; 7 – Leitos capilares. Adaptado de Lee, J. & Rosen, R. *Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes*. *Curr. Diab. Rep.* **16**, (2016)

Uma das consequências da sua história natural é o desenvolvimento de Retinopatia Diabética (RD). Existem diversos fatores de risco para o seu desenvolvimento, nomeadamente: história Diabetes Mellitus prolongada, controlo glicémico e pressão arterial desadequado e, ainda, presença de obesidade.<sup>39</sup> A RD representa a principal causa de perda de visão na população ativa nos países desenvolvidos, estimando-se que a sua prevalência continuará a aumentar. Face à alteração dos hábitos alimentares, o mesmo se prevê para os países em vias de desenvolvimento.<sup>33</sup>

A RD é caracterizada como uma doença microvascular progressiva, que se subdivide em Retinopatia Diabética Não Proliferativa (RDNP) e Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP). Os achados iniciais da RDNP decorrem do aumento da



permeabilidade vascular e são constituídos por hemorragias da Retina, microaneurismas (MA), exsudados moles e alterações venosas. Na sua progressão natural, a isquemia da Retina agrava-se, levando à libertação de fatores angiogénicos que estimulam a formação de neovasos anormais que podem causar a libertação de sangue para o espaço extra-vascular, condicionando hemovítreo, tração e descolamento da Retina.<sup>39</sup>

À análise com o OCTA é possível o delineamento das várias lesões características da RD com maior precisão ao permitir, pela primeira vez, a visualização da rede capilar profunda e, ao mostrar os dois plexos vasculares com muito maior resolução, abrindo novas perspetivas na compreensão da fisiopatologia da RD<sup>2</sup>. Os MA podem ser diferenciados consoantes a sua localização no plexo vascular superficial ou profundo, sendo que cerca de 80% destes estão localizados no segundo. Em comparação com os achados obtidos com a AF, não existe uma clara correspondência, dado que os MA podem apresentar fluxo demasiado lento ou turbulento, incapazes de serem detetados pelo sinal do OCTA; na AF, os MA surgem como pontos hiperfluorescentes. Contudo, note-se que a existência de pontos hiperfluorescentes na AF não indica necessariamente a presença de MA, visto que estes podem representar locais onde ocorre *leakage* focal.<sup>40</sup>

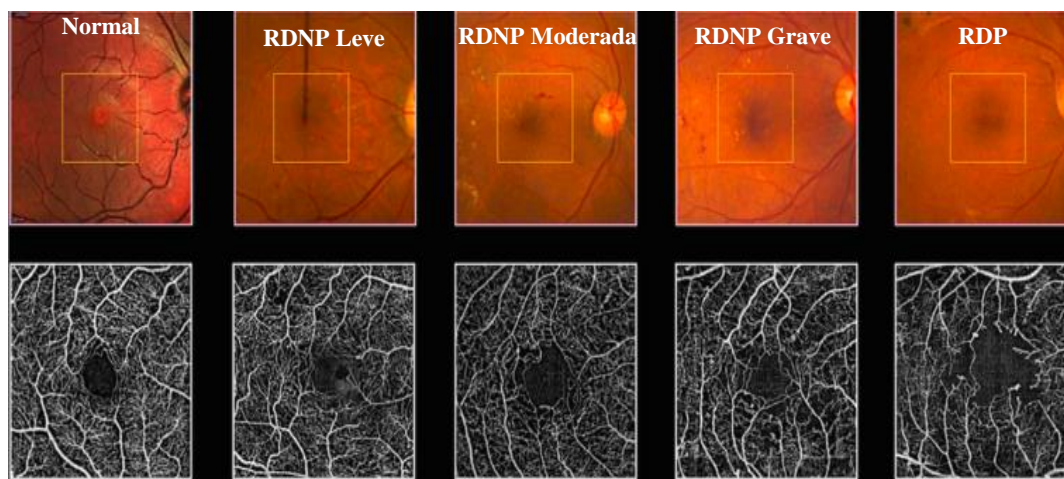


Figura 12 – Em cima: evolução da RD em fotografia do fundo ocular. Em baixo: a mesma série de estádios da doença analisados por OCTA. Verifica-se uma progressiva redução da densidade vascular ao longo do curso da doença. Adaptado de Lee, J. & Rosen, R. *Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes. Curr. Diab. Rep.* 16, (2016)

Os exsudados moles são áreas de isquémia, onde se objetivam áreas de menor perfusão, distinguidas quanto à sua localização no plexo vascular superficial ou profundo. Existe maior afeção do plexo vascular superficial, dado o maior desenvolvimento da rede microvascular profunda, pelo que se pensa que esta tem maior capacidade de resistência a fenómenos microtrombóticos. Na área limítrofe é possível

delinear com o OCTA a presença de vasos irregulares, grosseiros e em *loop*. É constatada também uma diminuição de perfusão da Cabeça do Nervo Ótico (CNO), relacionando-se este achado com o aumento da gravidade da RD.<sup>39,40</sup>

As áreas de isquemia macular são passíveis de quantificação através da medição da ZAF que, por norma, se encontra com dimensões aumentadas quando em comparação com controlos<sup>41</sup>, com maior pronúncia no plexo profundo, onde se verifica uma significativa redução da densidade de perfusão quando em comparação com olhos sem patologia<sup>42</sup>. Estes achados estão presentes mesmo antes da instalação clínica de RD<sup>39</sup>, sendo a avaliação das alterações microvasculares facilitada, nomeadamente, vasos telangiectásicos, *loops* capilares e, em especial, áreas de isquemia capilar, uma das grandes mais-avalias do OCTA na RD<sup>2</sup>.

A neovascularização, consequência da libertação de fatores pró-angiogénicos é denotada na AF por *leakage* do contraste. No OCTA, os neovasos direcionados para o vítreo (marca diagnóstica da RDP) são distintamente delineados e podem ser quantificados através do somatório dos pixéis atingidos. Face a esta possibilidade de quantificação da extensão e atividade da doença, a resposta à terapêutica anti-VEGF ou à fotocoagulação, pode também ela ser quantificada. Assim, o médico adquire a capacidade de delinear o *timing* mais adequado para a instituição terapêutica.<sup>39,40</sup>

## OCTA e Oclusões Vasculares

A Visão necessita da integridade de todas as estruturas do olho, nomeadamente as vasculares, face à sua função de perfusão e nutrição dos tecidos do olho. A obstrução de vasos no organismo é um fenómeno comum e, a Retina, como estrutura extremamente vascularizada, não escapa à possibilidade de eventos vasooclusivos.

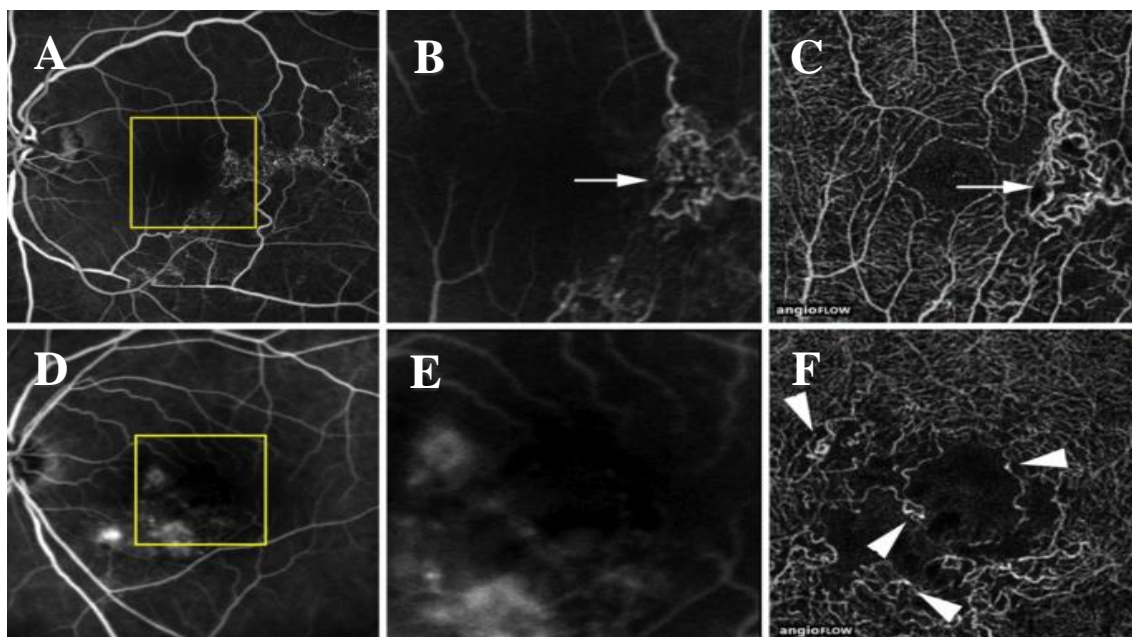


Figura 14 ORVR. A e B são imagens obtidas por AF do plexo superficial, sendo B a ampliação do quadrado amarelo. Nota-se uma difícil delimitação da rede microvascular. C é obtido por OCTA, também do plexo superficial. As setas assinalam vasos colaterais. D e E são imagens obtidas por AF do plexo profundo, sendo E a ampliação do quadrado amarelo. F é obtido por OCTA, também do plexo profundo. É possível a identificação de telangiectasias apenas no angiograma por OCTA. É também facilmente identificável no plexo profundo a presença de microaneurismas, assinalados pelas cabeças de seta. Observam-se espaços cistoides. Retirado de: Suzuki, N. et al. *Microvascular Abnormalities on Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion*. *Am. J. Ophthalmol.* **161**, 126–132e1 (2016).

A Oclusão da Veia Central da Retina (OVCR) é a segunda causa mais comum de doença vascular da Retina, com prevalência crescente com a idade. Tanto a OVCR como a Oclusão de Ramo Venoso da Retina (ORVR) têm como fenómenos etiológicos comumente aceites a trombose, compressão externa ou patologia da parede do vaso.<sup>43,44</sup> A oclusão intraluminal leva a aumento agudo da pressão hidrostática com consequente edema macular, hemorragia, hipoperfusão e isquémia da Retina.<sup>44–46</sup> A principal causa associada ao défice visual proporcionado por oclusão vascular deve-se ao desenvolvimento do edema macular (que limita a recuperação da visão em 50% dos doentes)<sup>45</sup>, embora o ingurgitamento venoso também contribua significativamente.<sup>44</sup> A existência de edema macular complica a análise por um método angiográfico, dado apresentar-se como uma opacidade hiperrefletiva.



Dada a capacidade da análise e boa resolução dos dois plexos vasculares com OCTA, distinguem-se várias lesões ao nível do plexo superficial que não eram identificadas com AF, como por exemplo, a formação de redes vasculares irregulares e de configuração mal definida. A existência de disrupções e dilatações foi demonstrada em ambos os plexos, com maior pronúncia no superficial, sendo que o plexo profundo se apresenta mais sujeito a áreas cinzentas, mal perfundidas e espaços quísticos, pretos e circulares sobretudo nas formas com isquémia macular associada, verificando-se maior congestão vascular associada às áreas limítrofes de tecido saudável<sup>44</sup>. O plexo profundo aparenta maior suscetibilidade, provavelmente pela ligação do plexo superficial com as arteríolas da Retina detentoras de maior pressão de perfusão e maior teor de oxigénio.<sup>45</sup>

Outro achado frequente tanto na OVCR e ORVR à análise por OCTA é o aumento da ZAF verificado em ambos os plexos.

A presença de MA, dilatações capilares, telangiectasias e vasos colaterais também foi verificada após a absorção fisiológica do edema ou da hemorragia.<sup>46</sup>

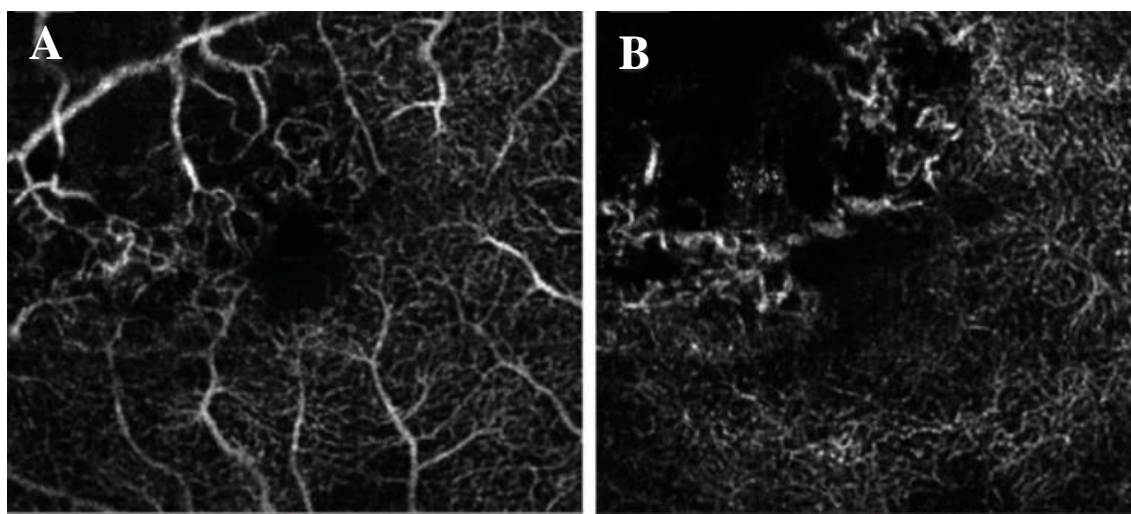


Figura 16 – Angiogramas obtidos por OCTA. A e B mostram os plexos superficial e profundo, respetivamente. Verifica-se uma ORVR na arcada supero-temporal. Ambos mostram aumento da ZAF, áreas de hipoperfusão e MA difusos. Adaptado de Rispoli, M., Savastano, M. C. & Lumbroso, B. *Capillary Network Anomalies in Branch Retinal Vein Occlusion on Optical Coherence Tomography Angiography*. *Retina* **35**, 2332–2338 (2015)

Quando se verifica a Oclusão de Ramo Arterial da Retina (OAR), ocorre colapso vascular com edema intracelular, necrose isquémica e estase axoplasmática precoces.<sup>9</sup> Apesar da recanalização, reperfusão e absorção do edema inerentes à tentativa de resolução fisiológica destes eventos oclusivos, a atrofia da Retina não é interrompida. À análise por OCTA, estabelece-se diminuição da espessura da Retina e desorganização da sua arquitetura vascular. Objetivam-se, também, atenuação do sinal dos capilares radiais peripapilares e diminuição da camada de fibras nervosas quando a oclusão se manifesta como crónica e sem resolução espontânea.<sup>47</sup>

Assim, constata-se a utilidade do OCTA na avaliação de lesões oclusivas vasculares, dado que apresenta melhor detecção de edema macular, delineação precisa da ZAF, da estrutura vascular e dos achados à fundoscopia (hemorragias em chama de vela, exsudados moles, duros, edema da Retina e veias dilatadas e tortuosas) e, ainda, melhor resolução e clareza das imagens dos angiogramas obtidos.<sup>1,44-46</sup>

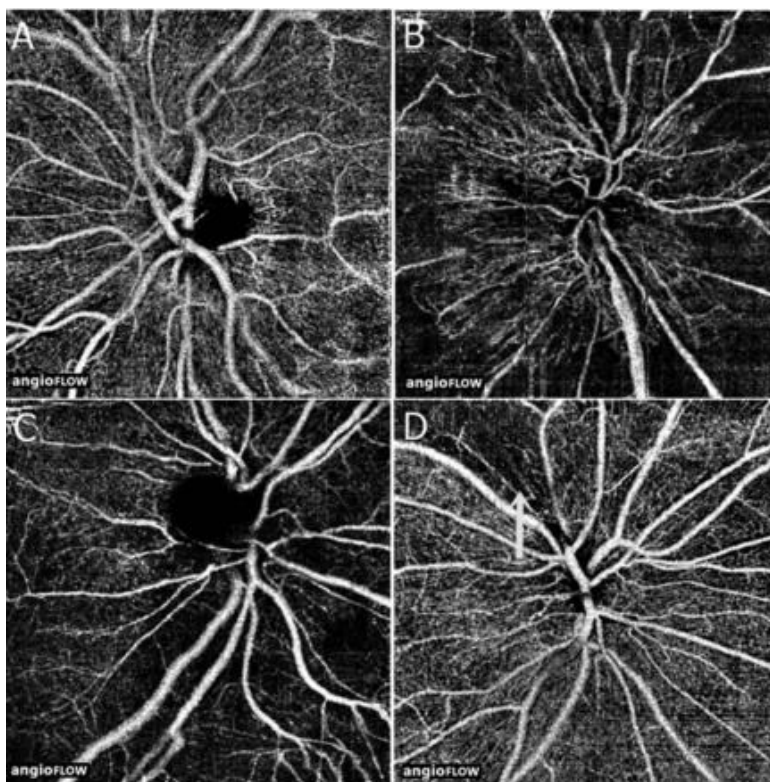


Figura 18 – Angiograma obtido por OCTA centrado no disco ótico. A: sem patologia; B: oclusão aguda da Artéria Central da Retina; C atenuação da Rede Microvascular em Oclusão Crônica de Artéria Central da Retina; D: atenuação focal da rede vascular em OAR aguda. Retirado de *Bonini Filho, M. A. et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Artery Occlusion. Retina 35, 2339–2346 (2015).*

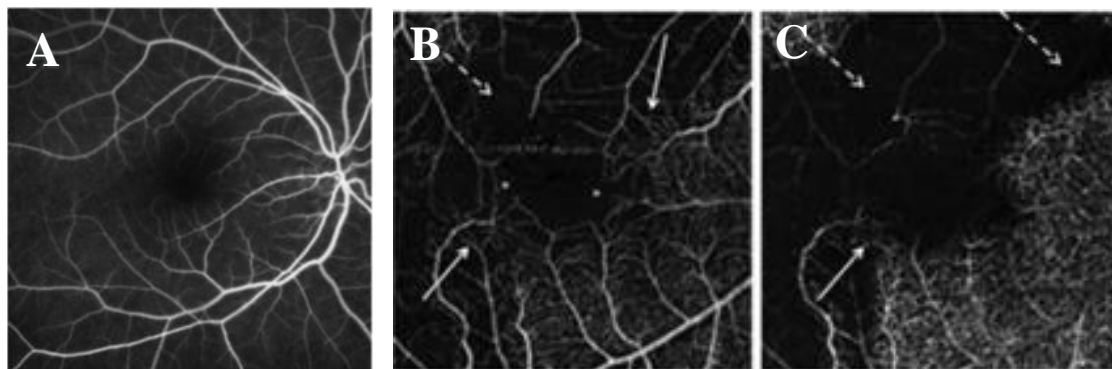
## OCTA e a Drepanocitose

A drepanocitose é das doenças genéticas com maior prevalência no mundo, sendo reconhecida maior prevalência no Médio Oriente, Mediterrâneo, Sudeste Asiático e África Subsariana.<sup>48</sup>

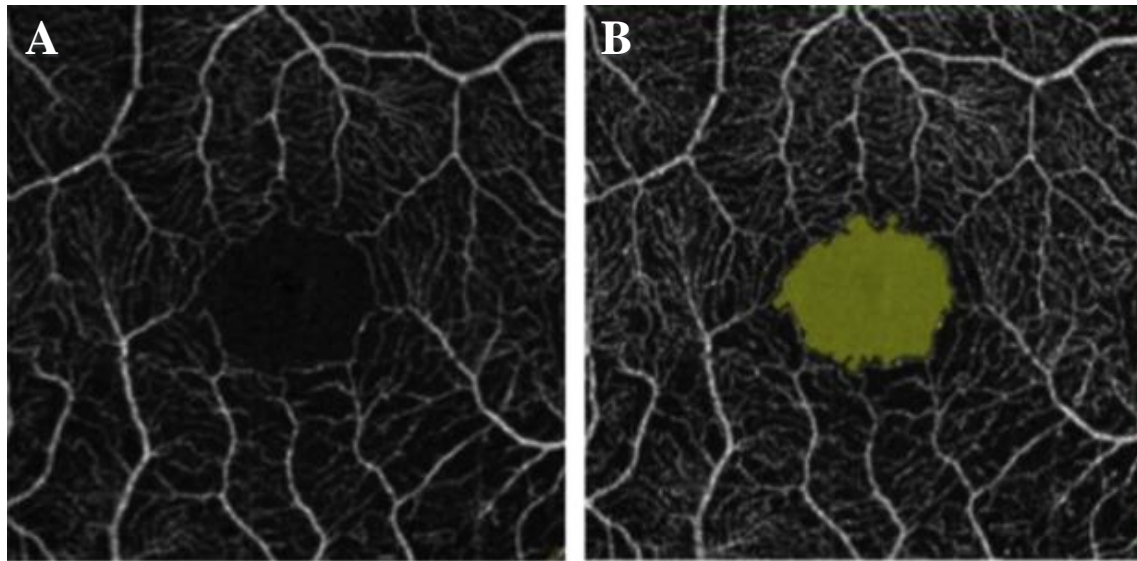
É caracterizada como doença hemolítica crónica com tendência para polimerização eritrocitária em forma de foice em resposta a estímulos hipóxicos, inflamatórios e/ou situações de acidose, com consequente presença de eventos hemolíticos e vasooclusivos.<sup>48</sup> É herdada de forma recessiva, homozigótica ou heterozigótica, com 3 genótipos reconhecidos, sendo que aquele que comporta a combinação HBS / HBC apresenta maior risco de afeção ocular.<sup>49</sup>

Apesar de, até à data, ser reconhecido o maior envolvimento da Retina periférica, com a avaliação por OCTA é possível a de áreas com fraca ou ausência de perfusão capilar perifoveal, enfartes da camada das fibras nervosas, *remodeling* vascular, formas semelhantes a MA, aumento da ZAF e diminuição da densidade vascular em ambos os plexos superficial e profundo. As anomalias perifoveais são detetadas à AF apenas em 50% dos casos, ao passo que com o OCTA se constata a sua presença na totalidade dos casos analisados.<sup>17</sup>

Face a estes dados, denota-se uma maior sensibilidade de deteção de anomalias com o OCTA quando em comparação direta com um método de imagem invasivo.<sup>33</sup>



*Figura 19 – A: alterações microvasculares observáveis com a AF: aumento da ZAF, áreas com ausência de perfusão e leakage perifoveal; B e C: angiogramas por OCTA do plexo capilar superficial e profundo, respectivamente: Os asteriscos correspondem a disrupção da arcada perifoveal. Observa-se aumento da ZAF e zonas onde também se denota ausência de perfusão (Setas tracejadas). Verifica-se maior hipoperfusão no plexo profundo (C) Adaptado de: W., M. et al. *Macular Microangiopathy in Sickle Cell Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography*. Am. J. Ophthalmol. **164**, 137–144 (2016).*



*Figura 21 - A e B: aumento da área sem fluxo em doente com Drepanocitose. B: delimitação automatizada da ZAF, verificando-se um aumento da sua dimensão. Retirado de: W., M. et al. Macular Microangiopathy in Sickle Cell Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography. Am. J. Ophthalmol. **164**, 137–144 (2016).*

## Outras Doenças Vasculares

O espectro de doenças vasculares é vasto e complexo. Doenças como a Doença de Coats, a Doença de Eales e a Retinopatia da Prematuridade afetam a vascularização da Retina de forma considerável.

A Doença de Coats é uma entidade caracterizada por anomalias congénitas dos vasos da Retina com consequente exsudação que, em 95% dos casos, é unilateral – os casos mais graves estão associados a perda de visão e descolamento exsudativo da Retina, pelo que o diagnóstico e tratamento precoces permitem a manutenção de uma acuidade visual aceitável. O diagnóstico é frequentemente realizado antes dos 10 anos, objetivando-se maior incidência no sexo masculino – cerca de 75%. No exame do fundo ocular, denotam-se áreas irregulares de telangiectasias dos pequenos e médios vasos de predominância periférica. O polo posterior é afetado em menos de 5% dos casos relatados e os exsudados tendem a afetar a mácula. Até à data, o diagnóstico passa pelo exame do fundo ocular, ecografia, AF e OCT. Com o OCTA, torna-se possível a demonstração de lesões em ambos os plexos vasculares e alterações na ZAF, que pode ser atravessada por vasos sanguíneos. No entanto, sendo uma doença caracteristicamente exsudativa, a incapacidade para mostrar *leakage* é uma grande limitação. Apesar das imagens serem obtidas em poucos segundos – importante na idade pediátrica – a fraca acuidade visual inerente e a má fixação da criança com a doença têm tendência a criar artefactos. Assim sendo, uma abordagem combinada com o OCT e a AF permitirá um correto diagnóstico e monitorização da patologia.<sup>50,51</sup>

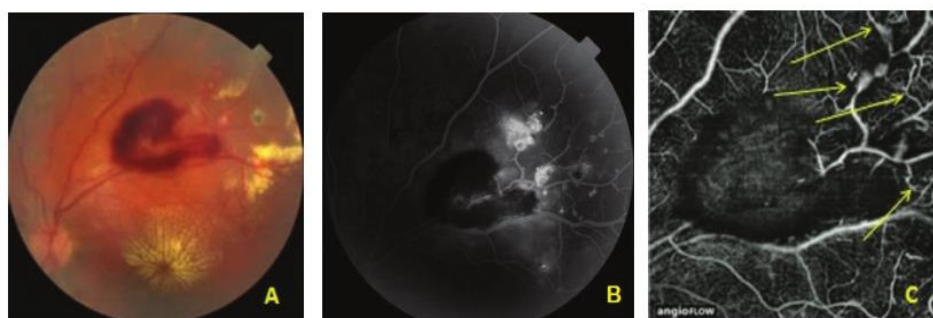


Figura 22 – A: fotografia do fundo ocular com evidência de grandes hemorragias e depósitos lípidicos na mácula; B: AF com evidência de múltiplas anomalias vasculares do quadrante temporal; C: OCTA do plexo superficial onde se observam vasos dilatados e *loops* vasculares assinalados pelas setas. Retirado de Hautz, W., Gołębiewska, J. & Kocyla-Karczmarewicz, B. *Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography in Monitoring Coats' Disease*. J. Ophthalmol. **2017**, 7849243 (2017)



A Doença de Eales, de elevada prevalência na Índia, é caracterizada por inflamação venosa, oclusão vascular e neovascularização. Atualmente, o diagnóstico é clínico e, segundo investigações recentes, existe um elevado grau de associação entre esta entidade e a Tuberculose, sendo praticamente indiferenciável da Vasculite Tuberculosa.<sup>52</sup> Face às suas características patológicas, apresenta-se como uma boa candidata à investigação por OCTA mas, à data da redação deste artigo de revisão, não existem investigações publicadas.

A Retinopatia da Prematuridade é uma doença vasoproliferativa em prematuros extremos que são expostos a grandes quantidades de oxigénio. A doença resulta da imaturidade dos vasos da Retina periférica, que se apresentam tortuosos e dilatados no polo posterior. A maioria dos doentes recupera espontaneamente, porém, em alguns casos é necessária intervenção terapêutica.<sup>53</sup> Em casos mais graves pode verificar-se o desenvolvimento de complexos neovasculares profundos. No relato de um caso, o OCTA mostrou ser extremamente útil para o diagnóstico de uma formação neovascular, bem como para o seu seguimento durante o curso terapêutico instituído.<sup>54</sup>

As entidades patológicas aqui referidas ainda são escassamente abordadas de forma sustentada em investigações por OCTA. Como tal, são consideradas excelentes candidatas para investigação futura por forma a avaliar o possível papel no diagnóstico e seguimento clínicos, dado que se apresentam como doenças vasculares da Retina.

## OCTA e o Glaucoma

O Glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo com compromisso da CNO, afetando mais 120 milhões de pessoas.<sup>55,56</sup> O aumento da Pressão Intraocular (PIO) é um fator de risco reconhecido para o seu desenvolvimento. No entanto, em olhos glaucomatosos, apenas 50% é que, de facto, apresentam esse achado.<sup>57</sup> É cada vez mais reconhecida a evidência de que é possível a existência de uma disfunção vascular por parte das artérias central da Retina e ciliares posteriores<sup>56</sup> na sua etiopatogénese<sup>57</sup>, posto que o fluxo sanguíneo se encontra reduzido em determinados tecidos oculares: Íris, Retina, Disco Ótico (DO)<sup>56</sup> e Coróide. Dados estes ainda mais evidentes nos Glaucomas sem elevação da PIO.<sup>55</sup> Com a AF obtiveram-se dados referentes a hipoperfusão focal no DO e tempos de passagem arteriovenosa prolongados em olhos com a patologia<sup>58</sup>

O OCTA permite a visualização da vascularização da CNO, desde o seu ponto mais superficial até à lamina crivosa, com capacidade para a deteção da redução da perfusão microvascular superficial e profunda do DO em doentes com Glaucoma precoce. Assim, é indicado que o índice de fluxo calculado por OCTA aparenta cerca de 100% de especificidade e sensibilidade para a deteção da redução de perfusão<sup>1</sup>, pelo que se formula a hipótese de uma possível ligação causal.<sup>56,57</sup> Com a obtenção de angiografia por OCTA, atenta-se que o setor temporal é mais atingido, apurando-se uma redução do índice de fluxo de cerca de 57%, ao passo que no restante DO a redução do mesmo índice está nos 35%.<sup>55</sup>

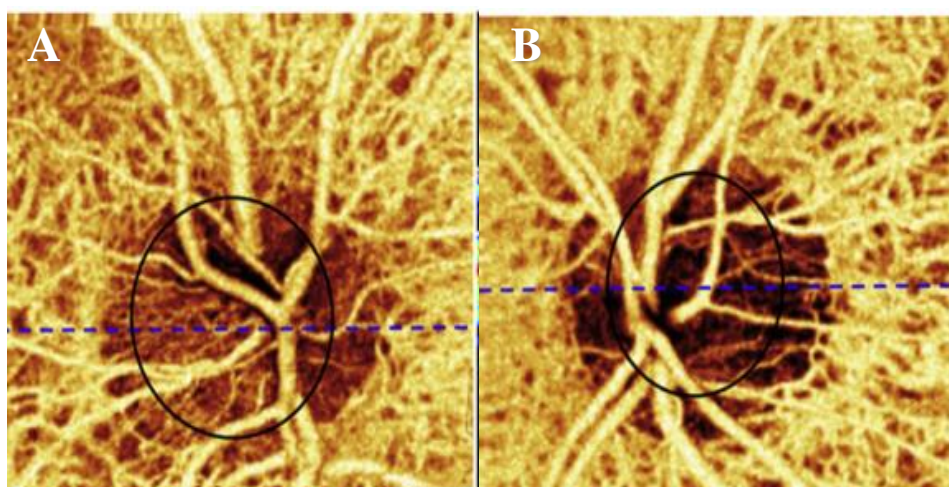


Figura 23 – Angiogramas obtidos por OCTA. A: ausência de patologia, com rede microvascular densa. B: redução acentuada da densidade vascular em olhos de indivíduo com glaucoma. Adaptado de Jia, Y. et al. *Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. Ophthalmology* **121**, 1322–1332 (2014).

Outro fator de risco reconhecido para o desenvolvimento de glaucoma é a miopia. À análise com OCTA, verifica-se uma redução da densidade vascular peripapilar em olhos com miopia elevada, o que está de acordo com os dados também encontrados em doentes com glaucoma estabelecido.<sup>59</sup> Em doentes com defeitos de hemisfério e glaucoma instalado, o decréscimo da vascularização atesta-se ser sempre mais acentuado nos locais correspondentes ao défice visual, e com instalação prévia aos defeitos visuais.<sup>60</sup>

Assim, constata-se que o OCTA apresenta utilidade para a avaliação da perfusão microvascular<sup>1</sup>, o que presume a possibilidade de deteção precoce de Glaucoma em doentes de risco (ou não)<sup>56</sup> e seu acompanhamento.



## OCTA e o Segmento Anterior do Olho

Até ao momento, a arcada marginal da Córnea e a restante vascularização do Segmento Anterior eram avaliadas, grosseiramente, com a lâmpada de fenda ou AF/AVI. Dada a possibilidade de neovascularização a partir da arcada marginal da Córnea, a imagiologia de toda a área é premente. Apesar dos métodos semiquantitativos desenvolvidos para a quantificação da vascularização, é frequente a subestimação da presença de vasos em situações de presença de cicatrizes na córnea.<sup>61</sup>

À análise com OCTA, é observada a presença de uma rede capilar fina na periferia da córnea, mas com um dado novo: maior densidade de *loops* vasculares nas margens temporais da arcada capilar da Córnea, o que potencia uma perspectiva hipotética acerca do desenvolvimento de patologias como o Pterígeo, mais característico na margem nasal.<sup>61</sup>

Quando se comparou a vascularização da Córnea entre olhos sem alterações e outros em situações de cicatrização pós-herpética e deficiência de células estaminais, verificou-se a existência anomalias qualitativas na arcada capilar com potencial para informação prognóstica num futuro próximo.<sup>61</sup>

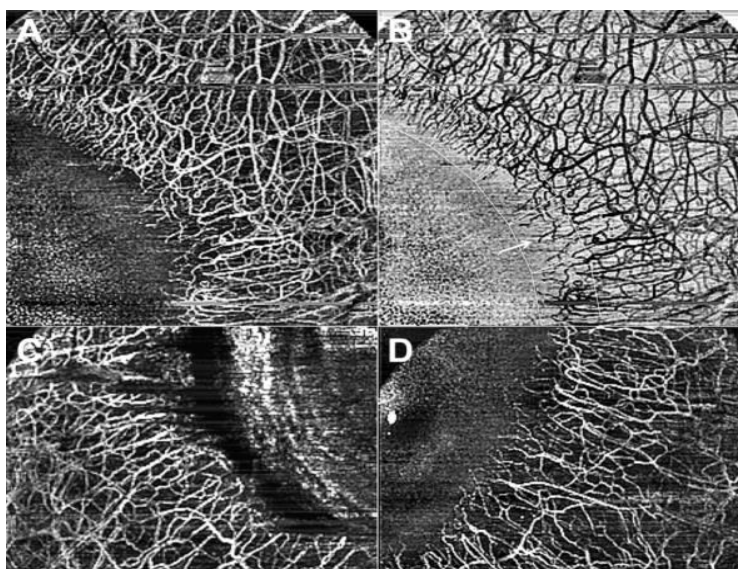
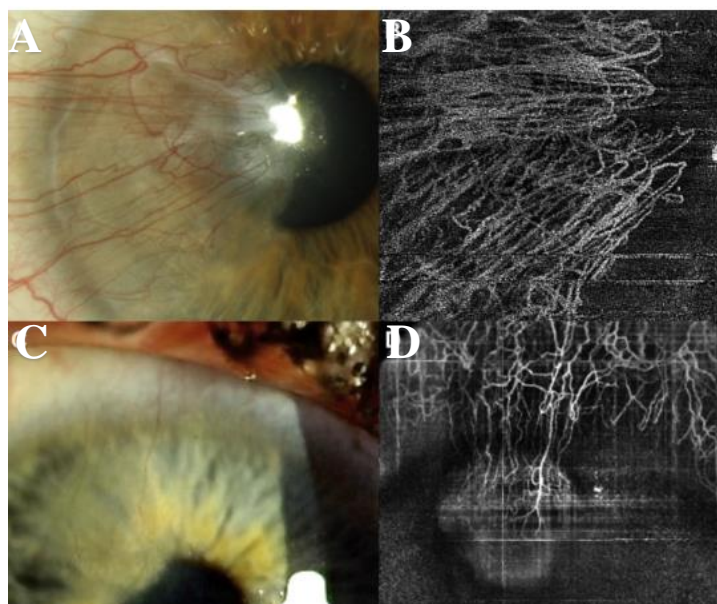


Figura 24 – Angiogramas por OCTA do Segmento Anterior: observa-se um *loop* vascular assinalado pela seta em B. Retirado de Ang, M. et al. *Optical Coherence Tomography Angiography for Anterior Segment Vasculature Imaging*. *Ophthalmology* 122, 1740–1747 (2015)

Como tal, presume-se que, com maior investigação dedicada à aplicação do OCTA no estudo da patologia vascular do Segmento Anterior, possa existir uma melhor compreensão sobre os verdadeiros achados clínico-patológicos inerentes a cada doença

que o afeta. Assim, o OCTA poderá vir a ser estabelecido como um instrumento útil na abordagem diagnóstica e de seguimento dessas patologias.



*Figura 25 - A e B: pterígeo visível ao biomicroscópio e OCTA, respetivamente. Salienta-se a diferença da densidade e loops vasculares que compõem a estrutura fibrovascular quando observado pela OCTA. C e D: neovascularização que invade o estroma da córnea por cicatriz de queratite pós herpética. Importa salientar que ao biomicroscópio (C) a estrutura neovascular não é tão facilmente delineada quando em comparação com a imagem obtida pela OCTA (D). Retirado de Ang, M. et al. Optical Coherence Tomography Angiography for Anterior Segment Vasculature Imaging. Ophthalmology 122, 1740–1747 (2015)*

## Limitações do OCTA

Como qualquer tecnologia recente com aplicabilidade clínica, ainda é limitada pela sua reduzida disponibilidade na maior parte dos centros. Da experiência adquirida, já é possível conhecer algumas das suas limitações.

Uma das limitações transversal à maioria das investigações é a reduzida janela de visualização (comparativamente à janela em métodos invasivos), com dimensões frequentes entre os 3 mm x 3 mm e os 6 mm x 6 mm, o que compromete a avaliação da Retina periférica.<sup>14,16</sup> Apesar de já ter sido possível, manualmente, a obtenção de janelas de 12 mm x 12 mm, há perda de qualidade resolutiva na imagem, dada a necessidade de maior velocidade de *scan* para manutenção da resolução.<sup>1</sup>

Uma vez que o funcionamento do OCTA assume que as únicas estruturas em movimento no fundo ocular são os eritrócitos, é necessária fixação ocular mínima de 4 segundos<sup>46</sup>. Deste modo, doentes com má fixação ocular, como na presença de alterações significativas na transparência de meios (cataratas densas, por exemplo) ou altos míopes, têm maior dificuldade na realização do exame, propiciando o aparecimento de artefactos de movimento e erros de segmentação para análise por camadas.<sup>29,62</sup> Exemplos disso são as linhas brancas que aparecem com o movimento do olho por má fixação ou as linhas pretas que surgem com o pestanejo – momento que bloqueia o sinal enviado e recebido pelo OCTA.<sup>1</sup> Apesar do SSADA reduzir a sensibilidade ao movimento ocular, aumentando o ratio *signal-to-noise*<sup>5</sup>, movimentos transversos por alterações na fixação e movimentos sacádicos permanecem como uma grande fonte de artefactos de movimento.<sup>63</sup>

Ao contrário dos exames invasivos, que são dinâmicos, o OCTA não consegue detetar determinados padrões característicos da rotura da barreira hemato-retiniana, como *staining*, *pooling* e *leakage* que podem revelar dados importantes sobre determinadas patologias.<sup>25</sup>

Um sinal, quando atravessa um vaso, pode ser refletido, refratado ou absorvido. Quando o mesmo atinge o EPR ocorre uma reflexão em grande escala, o que aparenta a existência de uma extensa rede vascular – o que não se verifica.<sup>63</sup> É também relatada a existência de artefactos de projeção, consequência do movimento eritrocitário de vasos mais superficiais, visualizando-se como imagens de sombra em *scans* obtidos a maior profundidade.<sup>57</sup> Estes artefactos de projeção estão quase sempre presentes e aparecem em qualquer estrutura que esteja sob vascularização.<sup>63</sup>

É notória a incapacidade para escrutinar as causas de hipoperfusão tecidual, dado que as imagens obtidas são similares, pelo que à data é necessária a conjugação com a imagiologia estrutural da Retina para a distinção entre isquémia ou perda tecidual.<sup>56</sup>

A decorrelação da amplitude do sinal com a utilização do SSADA está diretamente relacionada com a velocidade do fluxo sanguíneo. No entanto, atualmente, apenas existe capacidade para a deteção de fluxo num determinado espetro de velocidade. Apesar da velocidade normal a nível dos capilares da Retina estar situada entre os 0,4 mm/s e os 33mm/s, é reconhecido que velocidades demasiado baixas que não atinjam o *threshold* necessário para deteção não são detetadas: assemelham-se a pontos de hipoperfusão, mesmo não o sendo. Um exemplo clássico são MA de velocidade muito baixa. Contrariamente, quando a velocidade é demasiado elevada, como em vasos de maior calibre, o sinal de amplitude acaba por saturar.<sup>16</sup> Quando se aumenta o tempo inter-*scan* aumenta-se a possibilidade de detetar fluxo onde previamente era indetetável, face a um aumento de decorrelação por um fluxo detetado com baixa velocidade mas com maior tempo para que seja detetado. Isto seria viável, no entanto, maior tempo inter-*scan* aumenta a probabilidade de artefactos de movimento, pelo que é necessária maior investigação.<sup>64</sup> Deve ser ainda lembrado que o OCTA é utilizado maioritariamente para o estudo da rede vascular da Retina e Coróide. Neste sentido, o estudo da vascularização do Segmento Anterior do Olho apenas é possível com a utilização de um adaptador específico, que ainda não apresenta capacidade imagiológica para todos os vasos relevantes.<sup>4</sup>

## Indicações Futuras

O OCTA mostra a sua grande utilidade na grande maioria das patologias em que tem sido empregue. Apesar do *SSADA* permitir o aumento da razão *signal-to-noise*, continua a existir a necessidade de implementação de um *eye tracking software* que permita limitar a existência de artefactos de movimento em doentes que apresentem fraca fixação ocular<sup>33</sup>.

Torna-se também essencial o desenvolvimento de mecanismos automatizados para a análise em segmentação das várias camadas, dado que assim seria possível eliminar o viés da delineação manual para estudar determinadas camadas individualizadas, possibilitando um consequente decréscimo de artefactos de projeção.

As janelas de visualização possíveis à data ainda se mostram reduzidas e limitadas para a avaliação da Retina periférica. Para que se mantenha a qualidade da resolução de imagem obtida com ampliação do campo visualizável, é necessária evolução nas velocidades de *scan* com maiores comprimentos de onda, o que permitiria também o aumento da resolução da imagem quando em análise de camadas mais profundas.

Até à atualidade, a grande maioria das investigações é diminuta em número de participantes, tornando-se premente investigações de maiores dimensões para que seja possível a determinação da utilidade e aplicabilidade clínica, em contexto de diagnóstico e *follow-up*.<sup>1</sup>

*Aos meus avós: Iu, Tur, Tita e Gusta*

## Agradecimentos

Reserva-se este espaço para agradecer. Agradecer de forma sincera e justa ao meu orientador, Dr. André Diogo Barata, pelo apoio, disponibilidade, partilha e aconselhamento para a concretização deste trabalho.

Agradeço aos meus quatro avós, três dos quais perdi durante o curso, pelo amor, carinho, educação e memória.

Agradeço aos meus pais, pelo esforço, sacrifício, amor, presença, educação, sorriso e apoio que me permitiram concluir com sucesso esta fantástica etapa da minha vida. À restante família por me proporcionarem amor e uma vida feliz enquanto caminho ao seu lado: o meu porto seguro. Ao meu padrasto pela estabilidade que trouxe à minha família.

À Liliana Pacheco, companheira, amiga, apoio, pilar e cúmplice em todos os momentos que tive o privilégio de usufruir ao seu lado durante a etapa final do meu percurso.

Aos meus amigos de sempre, de Oliveira do Hospital, pela amizade e apoio de sempre. Em especial, ao Francisco Baila e à Inês Vaz Pato que, mesmo tão longe, raro foi o momento em que senti a distância.

À Mafalda Fragoso, pela paciência na revisão meticulosa do trabalho, mas, sobretudo, pela amizade e carinho.

E, por fim, àqueles com quem tive o privilégio de partilhar a aventura inesquecível. Não poderia pedir mais nem melhor. Foi excecional viver em partilha nestes seis anos com eles. Uma montanha-russa de vivências emocionais que culmina no estabelecimento de amizades sólidas, sentidas, profundas e, certamente, duradouras. O meu mais profundo e sincero agradecimento a todos que partilharam e me ajudaram neste caminho: Ana Vieira, André Carrão, André Seabra, Carlos Castro, Fábio Barbosa, Francisca Rebelo, Inês Rodrigues, João Ferreira, Luís Pereira, Mariana Martins, Miguel Abreu, Miguel Matias, Pedro Alves, Raquel Soares, Rita Nunes, Ricardo Grilo e Tiago Cunha.

*“Don’t walk behind me; I may not lead. Don’t walk in front of me; I may not follow. Just walk beside me and be my friend.”*

*Albert Camus*



## Referências

1. de Carlo, T. E., Romano, A., Waheed, N. K. & Duker, J. S. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int. J. Retin. Vit.* **1**, 5 (2015).
2. SPO. *OCT. Monografia*. (2016).
3. Wylęgała, A., Teper, S., Dobrowolski, D. & Wylęgała, E. Optical coherence angiography. *Medicine (Baltimore)*. **95**, e4907 (2016).
4. Koustenis, A. *et al.* Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br. J. Ophthalmol.* **bjophthalmol-2016-309389** (2016).
5. Jia, Y. *et al.* Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt. Express* **20**, 4710–25 (2012).
6. Yaqoob, Z., Wu, J. & Yang, C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques* **39**, (2005).
7. Morgan, J. I. W. The fundus photo has met its match: Optical coherence tomography and adaptive optics ophthalmoscopy are here to stay. *Ophthalmic Physiol. Opt.* **36**, 218–239 (2016).
8. Chalovich, J. M. & Eisenberg, E. NIH Public Access. *Biophys. Chem.* **257**, 2432–2437 (2005).
9. Spaide, R. F., Klancnik, J. M. & Cooney, M. J. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* **133**, 45 (2015).
10. Novais, E. A. *et al.* Choroidal Neovascularization Analyzed on Ultrahigh-Speed Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography Compared to Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Am. J. Ophthalmol.* **164**, 80–88 (2016).
11. Wylęgała, A., Teper, S., Dobrowolski, D. & Wylęgała, E. Optical coherence angiography. *Medicine (Baltimore)*. **95**, e4907 (2016).
12. Wang, Q. *et al.* Vascular Density in Retina and Choriocapillaris as Measured by Optical Coherence Tomography Angiography. *Am. J. Ophthalmol.* **168**, 95–109 (2016).
13. NOVOTNY, H. R. & ALVIS, D. L. A Method of Photographing Fluorescence in Circulating Blood in the Human Retina. *Circulation* **24**, 82–86 (1961).
14. de Carlo, T. E. *et al.* Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology* **122**, 1228–1238 (2015).
15. Flower, R. W. Infrared absorption angiography of the choroid and some observations on the effects of high intraocular pressures. *Am. J. Ophthalmol.* **74**, 600–614 (1972).



16. Jia, Y. *et al.* Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **112**, E2395-402 (2015).
17. W., M. *et al.* Macular Microangiopathy in Sickle Cell Disease Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am. J. Ophthalmol.* **164**, 137–144 (2016).
18. Manuscript, A. NIH Public Access. *Methods* **123**, 1484–1498 (2006).
19. Roisman, L. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography of Asymptomatic Neovascularization in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **123**, 1309–1319 (2016).
20. Ha, S. O., Kim, D. Y., Sohn, C. H. & Lim, K. S. Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein: Clinical characteristics and review of literature. *Intern. Emerg. Med.* **9**, 325–330 (2014).
21. Kwiterovich, K. A. *et al.* Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* **98**, 1139–1142 (1991).
22. Lira, R. P. C., Oliveira, C. L. de A., Marques, M. V. R. B., Silva, A. R. & Pessoa, C. de C. Adverse reactions of fluorescein angiography: A prospective study. *Arq. Bras. Oftalmol.* **70**, 615–618 (2007).
23. Linder, L. & City, S. L. HHS Public Access. **27**, 316–324 (2015).
24. Jia, Y. *et al.* Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **121**, 1435–1444 (2015).
25. Moulton, E. *et al.* Ultrahigh-speed swept-source OCT angiography in exudative AMD. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* **45**, 496–505 (2014).
26. Jung, J. J., Chen, M. H., Chung, P. Y. & Lee, S. S. American Journal of Ophthalmology Case Reports Swept-source optical coherence tomography angiography for choroidal neovascularization after bevacizumab and photodynamic therapy. *Am. J. Ophthalmol. Case Reports* **1**, 1–4 (2016).
27. Choi, W. *et al.* Choriocapillaris and choroidal microvasculature imaging with ultrahigh speed OCT angiography. *PLoS One* **8**, (2013).
28. Bonini Filho, M. A. *et al.* Association of Choroidal Neovascularization and Central Serous Chorioretinopathy With Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* **133**, 899–906 (2015).
29. Miyata, M. *et al.* Detection of Myopic Choroidal Neovascularization Using Optical Coherence Tomography Angiography. *Am. J. Ophthalmol.* **165**, 108–114 (2016).
30. Coscas, G. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography during Follow-Up: Qualitative and Quantitative Analysis of Mixed Type I and II Choroidal Neovascularization after Vascular Endothelial Growth Factor Trap Therapy. *Ophthalmic Res.* **54**, 57–63 (2015).

31. Shinojima, A., Kawamura, A., Mori, R., Fujita, K. & Yuzawa, M. Findings of Optical Coherence Tomographic Angiography at the Choriocapillaris Level in Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* **236**, 108–113 (2016).
32. Chan, S. Y., Wang, Q., Wei, W. Bin & Jonas, J. B. Optical Coherence Tomographic Angiography in Central Serous Chorioretinopathy. *Retina* **1** (2016).
33. Chalam, K. & Sambhav, K. Optical coherence tomography Angiography in Retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res* **11**, 84–92 (2016).
34. Weng, S. *et al.* Detection of Choroidal Neovascularization in Central Serous Chorioretinopathy Using Optical Coherence Tomographic Angiography. *Ophthalmologica*. **236**, 114–21 (2016).
35. Yannuzzi, L. a. Idiopathic macular telangiectasia. *Arch Ophthalmol* **124**, (2006).
36. Matet, A., Daruich, A., Dirani, A., Ambresin, A. & Behar-Cohen, F. Macular Telangiectasia Type 1: Capillary Density and Microvascular Abnormalities Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Am. J. Ophthalmol.* **167**, 18–30 (2016).
37. Spaide, R. F., Klancnik, J. M. & Cooney, M. J. Retinal Vascular Layers in Macular Telangiectasia Type 2 Imaged by Optical Coherence Tomographic Angiography[1] R. F. Spaide, J. M. Klancnik, and M. J. Cooney, “Retinal Vascular Layers in Macular Telangiectasia Type 2 Imaged by Optical Coherence Tomograph. *JAMA Ophthalmol.* **133**, 66 (2015).
38. Spaide, R. F. *et al.* Volume-Rendering Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Telangiectasia Type 2. *Ophthalmology* **122**, 2261–2269 (2015).
39. Lee, J. & Rosen, R. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* **16**, (2016).
40. Ishibazawa, A. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. *Am. J. Ophthalmol.* **160**, 35–44.e1 (2015).
41. de Barros Garcia, J. M. B., Isaac, D. L. C. & Avila, M. Diabetic retinopathy and OCT angiography: clinical findings and future perspectives. *Int. J. Retin. Vit.* **3**, 14 (2017).
42. Agemy, S. a. *et al.* Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina* **35**, 2353–2363 (2015).
43. Macdonald, D. The ABCs of RVO: A review of Retinal venous occlusion. *Clin. Exp. Optom.* **97**, 311–323 (2014).
44. Rispoli, M., Savastano, M. C. & Lumbroso, B. Capillary Network Anomalies in Branch Retinal Vein Occlusion on Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina* **35**, 2332–2338 (2015).
45. Coscas, F. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am. J.*

- Ophthalmol.* **161**, 160–171e2 (2016).
46. Suzuki, N. *et al.* Microvascular Abnormalities on Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema Associated with Branch Retinal Vein Occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* **161**, 126–132e1 (2016).
  47. Bonini Filho, M. A. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Artery Occlusion. *Retina* **35**, 2339–2346 (2015).
  48. Stuart, M. J. & Nagel, R. L. Sick cell disease. *Lancet (London, England)* **364**, 1343–60 (2004).
  49. Leveziel, N. *et al.* Clinical and laboratory factors associated with the severity of proliferative sickle cell retinopathy in patients with sickle cell hemoglobin C (SC) and homozygous sickle cell (SS) disease. *Medicine (Baltimore)*. **90**, 372–8 (2011).
  50. Hautz, W., Gołębiewska, J. & Kocyla-Karczmarewicz, B. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography in Monitoring Coats' Disease. *J. Ophthalmol.* **2017**, 7849243 (2017).
  51. Nora W. Muakkassa, MD; Talisa E. de Carlo, BS; Netan Choudhry, MD; Jay S. Duker, MD; Caroline R. Bauman, M. Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Coats' Disease. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retin.* **47**, 632–635 (2016).
  52. Biswas, J., Ravi, R. K., Naryanasamy, A., Kulandai, L. T. & Madhavan, H. N. Eales' disease - current concepts in diagnosis and management. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* **3**, 11 (2013).
  53. Promelle V, Milazzo S. Rétinopathie du prématuré. *EMC Ophtalmologie* 2017;14(3):1–7 [Article 21-243-D-20].
  54. Vinekar, A. *et al.* Monitoring neovascularization in aggressive posterior retinopathy of prematurity using optical coherence tomography angiography. *J. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus {JAAPOS}* **20**, 271–274 (2016).
  55. Mansouri, K. Optical coherence tomography angiography and glaucoma: searching for the missing link. *Expert Rev. Med. Devices* **13**, 1–2 (2016).
  56. Jia, Y. *et al.* Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Ophthalmol. Ophthalmol. Vis. Sci* **1704470**, 83–91 (1997).
  57. Jia, Y. *et al.* Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology* **121**, 1322–1332 (2014).
  58. Arend, O., Plange, N., Sponsel, W. E. & Remky, A. Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: Fluorescein angiographic findings in patients with primary open angle glaucoma. *Brain Res. Bull.* **62**, 517–524 (2004).
  59. Akil, H., Falavarjani, K., Sadda, S. & Sadun, A. Optical coherence tomography angiography of the optic disc; an overview. *J. Ophthalmic Vis. Res.* **12**, 98 (2017).
  60. Akagi, T. *et al.* Microvascular Density in Glaucomatous Eyes With Hemifield

- Visual Field Defects: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Am. J. Ophthalmol.* **168**, 237–249 (2016).
61. Ang, M. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography for Anterior Segment Vasculature Imaging. *Ophthalmology* **122**, 1740–1747 (2015).
  62. Mastropasqua, R. *et al.* Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vascular Diseases and Choroidal Neovascularization. *J. Ophthalmol.* **2015**, (2015).
  63. Spaide, R. F., Fujimoto, J. G. & Nadia K. Waheed. *Image Artifacts in Optical Coherence Angiography. Retina* **35**, (2015).
  64. Tokayer, J., Jia, Y., Dhalla, A.-H. & Huang, D. Blood flow velocity quantification using split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Biomed. Opt. Express* **4**, 1909–24 (2013).